

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DM 21/11/89
#4

BREVETS D'INVENTION

CERTIFICATS D'UTILITÉ - CERTIFICATS D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE CERTIFIE QUE LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE DÉPOSÉE A L'INSTITUT.

FAIT A PARIS LE - 4 AOÛT 1989

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle

Le Chef de Division

Yves CAMPENON



26bis, rue de Léningrad 75800 Paris Cédex 08
Tél. : (1) 42.94.52.52 Télex : 290 368 INPI PARIS Télécopie : (1) 42.93.59.30
Etablissement public national créé par la loi n° 51-444 du 19 avril 1951



CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES BREVETS

88 11706

Int Cl. 14

63 / 33 1

procédé de préparation de dérivés de l'adamantane-1

<p>DUPLICATA DE LA REQUETE</p> <p>DEMANDE DE (voir case cochée)</p> <p>DATE DE MISE EN PLACE</p> <p>07. SEP. 1988</p> <p>PO DEMANDE DE MISE EN PLACE</p> <p>75008 PARIS</p>		<p>2 OPTIONS OBLIGATOIRES au reçu du dépôt (tous pour le certificat d'utilité)</p> <p>UN DOCUMENT, SIGNÉ ET LIABLE, EST MISE EN PLACE DE LA NATURE D'UN BREVET.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p>NATURE:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> CERTIFICAT D'INVENTION</p> <p><input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'ADMISSION</p> <p><input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'INVENTION DE MISE EN PLACE</p> <p>LE CERTIFICAT D'INVENTION EST DÉSIGNÉ PAR LE TITRE, LE N°, LA DATE DE LA MISE EN PLACE, LE NOM DU DEMANDEUR, LE N° DE LA DEMANDE, LE N° DE REFUSATION, LE N° DE CERTIFICAT D'INVENTION, LE N° DE CERTIFICAT D'ADMISSION ET LE N° DE CERTIFICAT D'INVENTION DE MISE EN PLACE.</p>	<p>SI L'OPTION CHOISIE EST NON OUI, LE DEMANDEUR EST UNE PERSONNE PHYSIQUE IL ACQUERTE LE PARIEMENT TOMBE DE LA TAKE DOCUMENTAIRE.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NON</p> <p>DATE DE LA DEMANDE INITIALE DU PRINCIPAL</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p>MURIN</p>	<p>3 NOUVEL ACHÈVE DU DOCUMENT D'INVENTION DU MANDATAIRE QUI ENTIERT LA CONVENTION D'ACCORD D'APRÈS LA LOI DE L'INVENTION.</p> <p>CABINET NONY & CIE Conseils en Brevets d'Invention 29 Rue Cambacérès 75008 PARIS</p>	<p>4 NUMÉRO DE TÉLÉPHONE 6 47 42 13 84 + BSB/BC/BIR 77872/S.384</p>
---	--	---	---	--	---

7 NOMBRE D'INVENTION			
Procédé de préparation de dérivés de l'adamantane-1			
		B DEMANDEUR(S), Nom et Prénom (veuillez ne pas utiliser un pseudonyme) et forme juridique	
		Centre International de Recherches Dermatologiques (CIRD)	
		86 avenue de la Grande Armée 75017 Paris	
		Téléphone : 55 10 10 10	
		Télécopieur : 55 10 10 10	
		96700, 17 OCTOBRE 1991	

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DESIGNATION DE L'INVENTEUR
 (si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national
 88 117 06 .

Titre de l'invention : "Procédé de préparation de dérivés de l'adamantane-1"

Le (t) (ouvrage) (n) Groupement d'Intérêt Economique dit : CENTRE INTERNATIONAL
 DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (CIRD)
 ayant son siège social : Sophia Antipolis .
 06560 VALBONNE

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénom, adresse)

- PILGRIM William Robert
 domicilié : Les Bois de Valbonne n°11
 2035 Route de Biot
 06560 VALBONNE
- LAGIERE Joël
 domicilié : 1 Porte de l'Adous
 Sophia Antipolis
 06560 VALBONNE

Date et signature (s) du (de) demandeur (s) ou du mandataire
 7 Septembre 1988

CABINET NOVAC CIE

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés de l'adamantane-1.

Le radical adamantyl-1 est présent dans un certain nombre de composés actifs à action thérapeutique en particulier en tant que substituant de composés aromatiques.

Les méthodes de synthèse connues permettant d'accéder à ces composés font intervenir en tant que produit de départ un halogénadamantan et plus particulièrement le chloro-1 adamantan ou le bromo-1 adamantan.

Ces procédés présentent l'inconvénient majeur d'un dégagement d'acide chlorhydrique ou bromhydrique en quantité importante. Il est toutefois possible de supprimer ces dégagements par addition au milieu réactionnel de sodium métallique ou d'une base forte amineée mais dans ce cas, l'on constate alors la formation de produits secondaires.

Il a également été proposé l'utilisation du trifluoroacétate d'adamantanol-1 en excès, sans catalyseur et sans solvant, mais cette méthode de synthèse n'est pas toujours reproductible et ne permet pas une généralisation à différents types de composés aromatiques.

Par ailleurs, tout comme le procédé faisant intervenir les halogénures d'adamantan, il se forme des produits secondaires notamment du type adamantane-1,3 disubstitué.

La présence de ces produits secondaires rend ces méthodes de synthèse particulièrement difficiles à mettre en oeuvre sur le plan industriel.

En effet, on ne peut envisager leur élimination par chromatographie et l'on doit donc procéder à des purifications par recristallisation, ce qui influe de façon non négligeable sur les coûts de production.

Par ailleurs, ces recristallisations ne permettent pas toujours d'éliminer la totalité des produits secondaires.

La présente invention propose un nouveau procédé de préparation de dérivés de l'adamantane-1, en particulier un procédé d'adamantylation de composés aromatiques, dans lequel la réaction est réalisée à température ambiante sans dégagement de gaz dangereux. Par ailleurs ce nouveau procédé réduit les temps de réaction et présente l'avantage capital de diminuer au maximum la formation de produits secondaires, voire même de les éliminer totalement.

Ce nouveau procédé selon l'invention permet d'obtenir les dérivés de l'adamantane-1 sous une forme très pure avec d'excellents rendements, dans la mesure où leur isolement sur le plan industriel peut être réalisé

par dilution avec un solvant organique hydroxylé, suivie d'une filtration et éventuellement d'un lavage aqueux.

Bien que le procédé selon la présente demande soit particulièrement recommandé pour l'adamantylation de composés aromatiques, il peut également être mis en oeuvre pour la préparation d'autres composés de la série de l'adamantan-1.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de dérivés de l'adamantan-1, ce procédé consistant à faire réagir un acyloxy-1 adamantan dont le radical acyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, sur un composé récepteur, la réaction étant conduite en solution dans un solvant du type hydrocarbure aliphatique linéaire, ou cycloaliphatique, en présence d'acide sulfurique concentré, à température ambiante.

Selon l'invention, l'acyloxy-1 adamantan est de préférence le formyloxy-1 adamantan, 1'acétoxy-1 adamantan ou le propionyloxy-1 adamantan.

Le solvant aliphatique linéaire, est de préférence l'hexane, l'heptane ou l'octane et le solvant cycloaliphatique est de préférence le cyclopentane, le cyclohexane ou le cyclooctane.

La proportion de solvant nécessaire pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention est généralement comprise entre 5 et 100 fois la quantité d'acyloxy-1 adamantan mise à réagir et la proportion d'acide sulfurique concentré est généralement comprise entre 0,1:1 et 0,5:1 par rapport à l'acyloxy-1 adamantan.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, l'acyloxy-1 adamantan est préparé *in situ* par estérification de l'hydroxy-1 adamantan ou adamantanol-1 avec un anhydride d'acide en utilisant comme catalyseur l'acide sulfurique concentré.

L'acide carboxylique libéré durant la réaction d'estérification n'a aucune influence défavorable sur la conduite du procédé selon l'invention.

Le procédé selon l'invention est plus particulièrement destiné à l'adamantylation de composés aromatiques et dans ce cas le composé récepteur peut être par exemple l'anisole, le phénol, le toluène, le naphtalène, le thiophène, ou le furanne et leurs dérivés substitués.

Selon une forme de réalisation préférée, le composé récepteur aromatique est:

- le bromo-4 anisole,
- le bromo-4 phénol,
- l'acide méthoxy-4 benzoïque,
- le méthoxy-4 benzoate de méthyle,

1'(hydroxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle,
le (méthoxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle,
1'hydroxy-6 bromo-2 naphtalène.

Le composé récepteur peut être également un thiol et le procédé selon l'invention conduit alors à la formation d'un adamantyl thioloéther. Parmi les thiols, on peut notamment mentionner le méthoxy-4 benzène thiol.

Le composé récepteur peut être également un halogénure de tétra-alkylammonium tel que par exemple le chlorure de tétrabutylammonium.

Dans ce cas, le procédé selon l'invention conduit à la formation d'un halogéno-1 adamantan. Cette forme de mise en oeuvre du procédé selon l'invention est particulièrement avantageuse pour l'obtention du chloro-1 adamantan à partir de l'hydroxy-1 adamantan.

Le composé récepteur peut être également un nitrile tel que par exemple l'acétonitrile.

Dans ce cas le procédé selon l'invention conduit à la formation d'un amide qui peut ensuite être transformé selon les conditions conventionnelles, en amino-1 adamantan (ou 1-adamantanamine).

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de mise en oeuvre du procédé selon l'invention.

EXEMPLE 1

Préparation de 1'(adamantyl-1)-2 bromo-4 méthoxy-1 benzène

(a) A partir de l'acétoxy-1 adamantan

Dans un ballon tricôl de 100ml placé sous azote, on verse 5g d'acétoxy-1 adamantan, 10ml de n-heptane et après dissolution complète, introduit, goutte à goutte, 1,26g d'acide sulfurique concentré. A 20°C, on verse 4,82g de bromo-4 anisole et on laisse agiter 24 heures. On rajoute 60ml d'éthanol dénaturé et on agite 2 heures. On filtre le solide sur verre fritté, on sèche à 1'étuve sous vide à 20°C pendant 24 heures. On recueille 5,67g de produit brut attendu (F: 144-145°C).

(b) A partir de l'adamantanol-1

Dans un ballon de 10 litres muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, sous azote, on place 750g d'adamantanol-1 et 2,4 1 de n-heptane. Sous bonne agitation, on ajoute lentement 18,38 g d'acide sulfurique concentré et ensuite 573,5g d'anhydride acétique. Durant l'addition la température passe de 21°C à 37°C environ. On laisse agiter pendant 15 heures à 21°C environ puis on introduit 241,5g d'acide sulfurique concentré. La température passe de 21°C à 28°C. Lorsque la température est revenue à 21°C, on introduit 921,3g de bromo-4 anisole et on laisse sous

agitation pendant 24 heures. On récupère le produit solide par filtration et on le lave sur le filtre avec de l'éthanol dénaturé et ensuite avec de l'éthanol absolu. Après séchage à l'étuve sous vide à 25°C pendant 24 heures, on obtient 1,1442kg du produit brut recherché (F: 142-145°C).

EXEMPLE 2
Préparation de l'(adamantyl-1)-2 bromo-4 phénol

Dans un ballon tricol de 100ml, sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantane et 10ml de n-heptane. Après dissolution complète, on introduit, goutte à goutte, 0,25g d'acide sulfurique concentré en maintenant la température à 20°C, puis on verse lentement 0,886g de bromo-4 phénol. Après avoir laissé 24 heures sous bonne agitation, on ajoute 20ml d'éthanol dénaturé en maintenant la température à 20°C. On évapore ensuite le solvant à sec sous pression réduite et on obtient un produit brut blanchâtre. On reprend ce produit dans l'eau à 60°C environ, on lave jusqu'à pH 6 et on séche à l'étuve sous vide pendant 24 heures à 25°C. On recueille 1,24g de produit brut attendu (F: 140-141°C).

EXEMPLE 3
Préparation de l'acide (adamantyl-1)-3 méthoxy-4 benzoïque

Dans un ballon tricol de 100ml sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantane et 50ml de n-heptane. Après dissolution, on introduit, goutte à goutte, 0,25g d'acide sulfurique concentré, goutte à goutte, à une température de 22°C et verse lentement 0,783g d'acide méthoxy-4 benzoïque. Après avoir laissé 48 heures sous bonne agitation, on ajoute 50ml d'éthanol dénaturé et on filtre l'insoluble. Par concentration du filtrat au trois quart, un solide blanc précipite que l'on filtre sur verre fritté. On séche à l'étuve sous vide pendant 24 heures à 30°C et on recueille 0,680g de produit brut attendu (F: 245-246°C).

EXEMPLE 4
Préparation de l'(adamantyl-1)-3 méthoxy-4 benzoate de méthyle

Dans un ballon tricol de 100ml, sous azote, on place 2g d'acétoxy-1 adamantane et 20ml de n-heptane. Après dissolution complète, on introduit, goutte à goutte, 0,5g d'acide sulfurique concentré. A une température de 20°C environ, on ajoute lentement 1,71g de méthoxy-4 benzoate de méthyle et on laisse agiter 48 heures. On filtre le solide obtenu sur verre fritté et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage à l'étuve sous vide pendant 24 heures à 25°C, on récupère 2g de produit brut attendu (F: 136-137°C).

EXEMPLE 5

Préparation de l'(adamantyl-1)-3 hydroxy-4 phényl]-6 naphtoate-2 de méthyle

Dans un ballon tricol de 100ml, sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantane et 40ml de n-heptane. Après dissolution complète, on introduit, goutte à goutte, 0,25g d'acide sulfurique concentré. A 20°C, on verse lentement 1,43g d'(hydroxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle et on laisse sous bonne agitation pendant 48 heures. Après addition de 40ml d'éthanol dénaturé et agitation pendant 2 heures, on filtre, lave le solide à l/heptane et sèche à l'étuve sous vide pendant 24 heures à 30°C. On récupère 1,47g de produit brut recherché (F: 255-256°C).

EXEMPLE 6
Préparation de l'(adamantyl-1)-3 méthoxy-4 phényl]-6 naphtoate-2 de méthyle

Dans un ballon tricol de 100ml, sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantane et 50ml de cyclohexane. Après dissolution complète, on introduit, goutte à goutte, 0,25g d'acide sulfurique concentré et verse lentement 1g de (méthoxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle. Après avoir laissé 48 heures sous bonne agitation, on rajoute alors 20ml d'éthanol dénaturé et on agite pendant 2 heures. On filtre le solide obtenu sur verre fritté et lave abondamment à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage à 30°C pendant 24 heures à l'étuve sous vide, obtient 1g du produit brut recherché (F: 221-227°C).

EXEMPLE 7
Préparation de l'(adamantyl-1)-7 hydroxy-6 bromo-2 naphtalène

Dans un ballon de 100ml, sous azote, on place 2g d'acétoxy-1 adamantane, et 20ml de n-heptane et introduit, goutte à goutte, 0,5g d'acide sulfurique concentré. A une température de 22°C environ, on ajoute lentement 2,3g d'hydroxy-6 bromo-2 naphtalène et on laisse sous bonne agitation. On élimine le solvant par filtration et on reprend le résidu solide en suspension dans l'eau. On filtre, puis lave le résidu jusqu'à neutralité. On lave à nouveau le solide rougâtre obtenu à l'hexane jusqu'à obtention d'un filtre incolore. Après séchage à l'étuve sous vide pendant 24 heures à 30°C, on obtient un produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluent un mélange 1:9 d'acétate d'éthyle et d'hexane. On obtient après évaporation des solvants, 1,3g du produit brut recherché (F: 218-224°C).

EXEMPLE 8

Préparation de 1'(adamantyl-1)-7 méthoxy-6 bromo-2 naphtalène

Dans un ballon de 100ml, sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantan et 30ml de n-heptane et introduit 0,25g d'acide sulfurique concentré. A 20°C environ, on verse lentement 1,22g de bromo-2 méthoxy-6 naphtalène et on laisse sous bonne agitation pendant 48 heures. On introduit 20ml d'éthanol dénaturé et évapore à sec sous pression réduite. On reprend dans un minimum d'éthanol et on filtre le précipité sur verre fritté. Après séchage du produit brut à l'étuve sous vide à 30°C pendant 24 heures on purifie par chromatographie sur colonne de silice pour obtenir 0,4g du produit brut recherché (F: 164-168°C).

EXEMPLE 9

Préparation de 1'(adamantyl-1) méthoxy-4 phényl sulfure

Dans un ballon tricol de 100ml, sous azote, on place 1g d'acétoxy-1 adamantan et 20ml de n-heptane. Après dissolution complète, on introduit, goutte à goutte, 0,25g d'acide sulfurique concentré. A 22°C environ, on additionne à l'aide d'une seringue 0,63ml de méthoxy-4 benzènethiol et on laisse sous bonne agitation pendant 24 heures. On introduit alors 20ml d'éthanol dénaturé, concentre sous pression réduite à 40°C pour obtenir un produit brut que l'on reprend à l'eau jusqu'à le produit au dichlorométhane et lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation de la phase organique, on chromatographie le résidu sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange 1:4 de dichlorométhane et d'hexane. Après évaporation des solvants on obtient ainsi 1g du produit brut recherché (F: 70-72°C).

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés de 1'adamantan-1, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un acyloxy-1 adamantan dont le radical acyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, sur un composé récepteur, dans un solvant du type hydrocarbure aliphatique linéaire, ou cycloaliphatique, en présence d'acide sulfurique concentré, à température ambiante.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que 1'acyloxy-1 adamantan est le formyloxy-1 adamantan, 1'acétoxy-1 adamantan ou le propionyloxy-1 adamantan.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le solvant aliphatique linéaire, est l'hexane, l'heptane ou l'octane, de préférence l'heptane.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le solvant cycloaliphatique est le cyclopentane, le cyclohexane ou le cyclooctane.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le solvant est utilisé en une proportion comprise entre 5 et 100 fois la quantité d'acyloxy-1 adamantan.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que 1'acide sulfurique concentré est utilisé en une proportion comprise entre 0,1:1 et 0,5:1 de la quantité d'acyloxy-1 adamantan.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le composé récepteur est un composé aromatique, pris dans le groupe constitué par l'anisole, le phénol, le toluène, le naphthalène, le thiophène ou le furane et leurs dérivés substitués.
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que le composé récepteur aromatique est:
 - le bromo-4 anisole,
 - le bromo-4 phénol,
 - l'acide méthoxy-4 benzoïque,
 - le méthoxy-4 benzoate de méthyle,
 - 1'(hydroxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle,
 - le (méthoxy-4 phényl)-6 naphtoate-2 de méthyle,
 - 1'hydroxy-6 bromo-2 naphthalène,
 - le bromo-2 méthoxy-6 naphthalène.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le composé récepteur est le méthoxy-4 benzène thiol.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le composé récepteur est le chlorure de tétrabutylammonium.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le composé récepteur est l'acetonitrile.